

Los fármacos antidepresivos como reguladores de la neurogénesis hipocámpica de roedores y humanos adultos

Gerardo Ramírez-Rodríguez,¹ José Laguna-Chimal,¹ Nelly M. Vega-Rivera,² Leonardo Ortiz-López,¹ Luis Méndez-Cuesta,¹ Erika M. Estrada-Camarena,² Harish Babu³

Artículo original

SUMMARY

New neuron formation in the adult brain extends our knowledge and incorporates a novel dimension about brain plasticity. Adult neurogenesis is a complex process regulated by different factors within the niche, where adult neural stem cells reside, proliferate and differentiate. Neural stem cell together with astrocytes and endothelial cells form the principle components of this complex niche. Other molecular factors that regulate adult neurogenesis are the neurotransmitters (GABA, glutamate, serotonin, dopamine); hormones (prolactin, growth hormone, estrogens and melatonin); growth factors (FGF, EGF, VEGF) and neurotrophins (BDNF, NT3). All of them regulate different aspects of the neurogenic process.

Behavioral regulators that influence new neuron formation in the adult brain include physical activity, complex stimulatory environment best known as enrichment environment, and social interaction. Voluntary physical activity with free access to the running wheel increases the number of proliferating cells, while the complex stimulatory environment provided by enriched environment preferentially influences survival of newborn cells. In addition, social interaction has a positive influence on the new neuron formation in the dentate gyrus (DG).

Although adult hippocampal neurogenesis is positively regulated by the aforementioned factors, there are different conditions with negative influence on this process. Some of these conditions are stress exposure and sleep deprivation. Both conditions are present in neuropsychiatric diseases such as depression, anxiety and schizophrenia. Thus, stress and sleep deprivation impair adult hippocampal neurogenesis.

Alteration of the neurogenic process following stress occurs due to the high levels of glucocorticoid receptors within the hippocampus and because exposure to stress causes the increase in glucocorticoid levels.

Preclinical studies have shown that exposure to different classes of stressors affect hippocampal neurogenesis. Prolonged exposure to stressors (chronic mild stress), predatory odor, foot shock, acute force swimming and psychosocial stress not only affect mature neuronal plasticity but also hippocampal neurogenesis.

Although there is information about the effects of stress on adult neurogenesis, the mechanism by which stress causes inhibition of hippocampal neurogenesis remains unclear. Recent work showed that exposure to stress increases the pro-inflammatory cytokine interleukin-1 β (IL-1 β) in several brain areas. Also, administration of IL-1 β exerts stress-like effects including down-regulation of hippocampal brain derived neurotrophic factor (BDNF). Additionally, inhibition of the receptor for IL-1 β prevents stress-like effects. Moreover, the suppression of cell proliferation is mediated by direct actions of IL-1 β on IL-1RI receptors localized on precursor cells. These findings support that IL-1 β is a critical mediator of the antineurogenic effect caused by acute and chronic stress. However, IL-1 β is not the unique mediator of stress that could be involved in the alteration of adult hippocampal neurogenesis. Recently it was reported that the decrease in cell proliferation concomitantly occurs with an increase of IL6 and TNF α levels.

Preclinical studies have suggested that adult hippocampal neurogenesis is not a sole cause of depression or the sole mechanism of treatment efficacy, but it is likely an important contributor to this complex disorder. In order to revert the effects of stress on adult hippocampal neurogenesis, different therapies have been used, for example: electroconvulsive therapy (ECT), exercise, complex stimulatory environment and antidepressant drugs.

Although the most rapid induction of neurogenesis is seen with ECT application, most studies have been done with antidepressant drugs. The effects of antidepressants are time-dependent as highest therapeutic effects are observed within the time course of weeks.

Different types of antidepressants (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, monoamine oxidase inhibitors and atypical antidepressants) have been used to study their influence on the neurogenic process. Despite that serotonin reuptake inhibitors are the most prescribed treatments for major depression and that the therapeutic effects of antidepressants require chronic treatment, the mechanisms by which these drugs exert their effects on hippocampal neurogenesis are still unknown. Although serotonin reuptake inhibitors are very fast in increasing serotonin levels, the antidepressant action is delayed possibly because of the induction of structural or functional changes that possibly need longer time (2-4 weeks).

¹ Laboratorio de Neurogénesis. Subdirección de Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

² Laboratorio de Neuropsicofarmacología. Dirección de Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

³ Departamento de Neurocirugía. Universidad de Stanford, USA.

Correspondencia: Dr. Gerardo Ramírez-Rodríguez. Laboratorio de Neurogénesis. Investigaciones Clínicas. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370 México, D.F. Tel.: +52 (55) 4160-5493. E-mail: gbernabe@imp.edu.mx

Recibido primera versión: 9 de septiembre de 2010. Segunda versión: 27 de julio de 2011. Aceptado: 9 de septiembre 2011.

In this regard, one of the actions of antidepressants is the regulation of adult hippocampal neurogenesis, a process that is consistent with the delayed onset of therapeutic effects of antidepressants. Fluoxetine is one of the antidepressants more used to study its influence on adult neurogenesis. Fluoxetine targets amplifying neural progenitors by increasing the rate of symmetric divisions without altering the division of stem-like cells in the DG. Considering previous classification based on the temporal protein markers expression, the neural progenitors targeted by fluoxetine correspond to type 2a, 2b and type 3. In addition, the increase in new neurons caused by fluoxetine is due to the expansion of neural progenitors.

In addition to cell proliferation, the neurogenic process also involves a maturation step, which is associated with the expression of doublecortin, a protein that binds to microtubules and that is expressed along the cytoplasm of the cell. Further maturation of immature neurons such as dendrite maturation, is controlled independently of the regulation of precursor cell proliferation. Thus, micro-regulatory events influence the course of adult hippocampal neurogenesis. Here, fluoxetine also affects dendrite maturation and functional integration of new neurons. Chronic fluoxetine treatment modifies dendrite morphology increasing dendrite arborisation and favors synaptic plasticity of newborn granule cells. Also, chronic administration of fluoxetine causes behavioral improvement, an effect that was blocked when neurogenesis was ablated by X-ray irradiation.

Other important factor that influences the effect of antidepressants on adult neurogenesis is the genetic background. Then antidepressants induced behavioral improvement depending on the genetic background of the mouse strain used.

Preclinical studies in mice have revealed different actions of antidepressants on adult hippocampal neurogenesis. However, studies in humans are scarce and deserve greater attention to discover the correlation between preclinical and clinical studies. Recent work in human brains shows contradictory evidences about the regulation of neuronal development by antidepressants. These evidences are in the same line as recent published work in which it was demonstrated that the effects of ADs are age-dependent.

Altogether, multiple evidences indicate that antidepressants affect several aspects of the neurogenic process. Therefore, chronic treatment is necessary for the antidepressant-dependent regulation of adult hippocampal neurogenesis. In addition, it has been shown that antidepressants act through different pathways involving both neurogenesis-dependent and neurogenesis-independent actions.

Although there is an important increase in the adult hippocampal neurogenesis field, it is necessary to increase the number of studies performed in human beings to correlate the preclinical findings with clinical studies to address the role of adult neurogenesis in neuropsychiatric disorders.

Key words: Adult neurogenesis, antidepressants, stress, doublecortin.

RESUMEN

El hallazgo de la formación de nuevas neuronas en el giro dentado (GD) del hipocampo amplió el conocimiento acerca de la plasticidad del encéfalo. En este sentido, la neurogénesis es un proceso que involucra diferentes eventos celulares tales como: la división de las células madre, la proliferación de los neuroblastos, la migración y la sobrevivencia celular, así como la maduración dendrítica, la

elongación axonal y la integración de las neuronas nuevas a los circuitos neuronales existentes. En conjunto, todas estas etapas causan cambios estructurales y funcionales en el cerebro. Por lo tanto, la formación de neuronas es un proceso regulado de manera fina por diferentes factores entre los que se incluyen: el nicho; algunos neurotransmisores como la serotonina, la dopamina, el glutamato y el GABA; factores de crecimiento como el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento epidermal y el factor de crecimiento vascular endotelial (FGF, EGF y VEGF, por sus siglas en inglés); neurotrofinas como el factor neurotrópico derivado del cerebro y por la neurotrofina 3 (BDNF y NT3, por sus siglas en inglés).

Aunado a la existencia de factores que favorecen la neurogénesis hipocámpica, también hay factores que influyen de manera negativa en la formación de neuronas. Entre éstos se encuentra el estrés, el cual se relaciona con algunas enfermedades neuropsiquiátricas como la depresión y la ansiedad. A este respecto, estudios preclínicos han revelado que la aplicación de diferentes tipos de estresores puede afectar la plasticidad neuronal al inducir alteraciones morfológicas y funcionales en el hipocampo, así como afectar el proceso neurogénico. Las alteraciones causadas por el estrés se han relacionado con un aumento considerable y sostenido de los niveles de glucocorticoides. Esto último afecta el proceso neurogénico debido a que el hipocampo es una estructura cerebral que expresa niveles altos de receptores para estas hormonas. Al ser activados de forma persistente, los receptores a glucocorticoides causan una alteración en la neuroplasticidad hipocámpica. De tal modo y considerando lo anterior, teorías recientes han asociado un fallo en la formación de neuronas en el hipocampo con algunos trastornos psiquiátricos como la demencia, la esquizofrenia y la depresión.

No está del todo elucidado el mecanismo a través del cual el estrés altera el proceso neurogénico. Sin embargo, trabajos recientes han revelado que la exposición a estrés causa un aumento en los niveles de ciertas citocinas proinflamatorias, tales como la interleucina-1 β (IL-1 β). El aumento en los niveles de esta citocina provoca un efecto tipo depresivo y una disminución en los niveles del BDNF, así como una alteración en la formación de nuevas neuronas. Estos hallazgos apoyan la idea de que la IL-1 β es un mediador crítico del efecto antineurogénico causado por el estrés crónico y agudo. Sin embargo, la IL-1 β no es la única citocina asociada con las alteraciones en el proceso neurogénico, ya que recientemente se reportó que la disminución en la proliferación celular causada por el estrés ocurre de manera paralela con el aumento en la expresión de los mensajeros de la IL-6 y del TNF- α .

Una manera de contrarrestar los efectos del estrés sobre la plasticidad neuronal es a través de la administración de fármacos antidepressivos. Diversos trabajos han mostrado que el tratamiento crónico con este tipo de fármacos revierte las alteraciones en la neurogénesis hipocámpica y en la plasticidad neuronal causadas por el estrés.

Finalmente, aun cuando existen evidencias del papel que desempeña la neurogénesis en modelos animales de algunas enfermedades neuropsiquiátricas y de la forma en que los fármacos antidepressivos favorecen la formación de neuronas, es importante contar con más estudios en humanos que permitan corroborar los hallazgos que se han obtenido en los estudios preclínicos. De algún modo todos los reportes apuntan a que los fármacos antidepressivos pueden actuar por mecanismos independientes o dependientes de la neurogénesis hipocámpica.

Palabras clave: Neurogénesis, antidepressivos, estrés, doublecortina.

INTRODUCCIÓN

El hallazgo de la formación de neuronas nuevas en el cerebro durante la etapa adulta fue un descubrimiento interesante que amplió el conocimiento de la plasticidad del encéfalo. En 1966, Joseph Altman utilizó timidina radioactiva para reportar la presencia de células con capacidad proliferativa.¹ Este trabajo sentó las bases para el estudio de la regeneración neuronal en el hipocampo del cerebro adulto.¹

El proceso neurogénico es complejo y está regulado por diversos factores.^{2,3} Entre estos factores se encuentran el nicho, que está formado principalmente por las células madre, los astrocitos y las células endoteliales.⁴⁻⁶ Otros factores que regulan positivamente diversos eventos de la neurogénesis son algunos neurotransmisores (GABA, glutamato, serotonina, dopamina);⁷⁻⁹ las hormonas (prolactina, hormona del crecimiento y melatonina);¹⁰⁻¹² los factores de crecimiento (FGF, EGF) y las neurotrofinas (BDNF, NT3).^{3,13} Asimismo, se ha descrito otro tipo de reguladores del proceso neurogénico entre los que se encuentran la actividad física, un ambiente complejo y novedoso, llamado «ambiente enriquecido» en la bibliografía, y la interacción social.¹⁴

Aunado a los reguladores positivos de la neurogénesis, también se han encontrado reguladores que impactan negativamente al proceso neurogénico. Entre los factores negativos se tienen la privación prolongada del sueño y el estrés; este último participa de manera importante en el desarrollo de algunas enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia, la ansiedad y la depresión.^{15,16-19}

DESARROLLO NEURONAL EN EL HIPOCAMPO ADULTO

El cerebro adulto presenta dos regiones en las que se forman neuronas de manera constitutiva. Estas regiones son el bulbo olfatorio y el giro dentado en el hipocampo (GD).²⁰⁻²³ Las neuronas nuevas del bulbo olfatorio se forman a partir de las células madre que residen en la zona subventricular de los ventrículos laterales. Estas células se dividen para posteriormente migrar en grupos por la cadena migratoria rostral hasta alcanzar el bulbo olfatorio, lugar donde se lleva a cabo su diferenciación terminal.^{21,22}

En el hipocampo, las neuronas nuevas derivan de las células madre que se localizan en la zona subgranular (ZSG) (figura 1). Las células en etapa de proliferación celular se pueden identificar mediante el uso de una base análoga a la timidina que es la 5-bromo-desoxiuridina (BrdU, por sus siglas en inglés). Esta base falsa se incorpora al ácido desoxirribonucleico (DNA) durante la fase de síntesis del ciclo celular y su incorporación puede ser detectada con anticuerpos específicos, lo que permite identificar células que proliferaron y que llegarán a formar nuevas neuronas

(figuras 2C y C').^{24,25} Una vez que se dividen las células madre, dan lugar a las células que se amplifican rápidamente. Estas últimas van a migrar tangencialmente para empezar a diferenciarse en neuronas, las cuales van a sobrevivir al desarrollar dendritas que se proyectan hacia la capa molecular (CM) (figuras 1A y 1B). En la CM, las dendritas de las neuronas nuevas establecen conexiones que son importantes para la supervivencia y maduración de las neuronas, lo que conlleva a una integración y funcionalidad total (figuras 1A y 1B).^{2,8,21}

Las células madre de la ZSG del GD presentan características de glia radial, y expresan marcadores proteicos específicos tales como la proteína fibrilar ácida de la glia (GFAP, por sus siglas en inglés) (figuras 1B, 2A y A') y nestina, un marcador de células no diferenciadas (figuras 1B, 2B y B'). En cambio, los neuroblastos, que son los precursores neuronales, y las neuronas inmaduras, las cuales presentan dendritas radiales, expresan doblecortina, una proteína que se distribuye en el citoplasma y en las dendritas de la neurona (figuras 1B, 2D y D'). En un estadio de maduración más avanzado, las neuronas nuevas expresan otros marcadores proteicos que son la calretinina (figura 2E y E') y la calbindina. Asimismo, diversos estudios han demostrado que las neuronas nuevas presentan propiedades eléctricas similares a las neuronas maduras, lo cual ha confirmado la funcionalidad de las neuronas de nueva creación.^{2,26-28}

ESTRÉS Y DESARROLLO NEURONAL

El hipocampo es una estructura del sistema límbico que se encuentra alterada tanto en su estructura como en su función en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos.^{29,30} Las alteraciones en el hipocampo también han sido observadas en estudios preclínicos, en los que se han utilizado modelos animales de enfermedades neuropsiquiátricas. Entre los procesos que son afectados se encuentra la neurogénesis hipocámpica.^{13,17,31,32} En relación con lo anterior, el estrés es un factor importante para la presencia de la ansiedad y para el desarrollo de la depresión mayor.³³ Estudios preclínicos han revelado que la aplicación o exposición a diferentes clases de estrés afecta el proceso neurogénico. De los resultados de los estudios preclínicos se puede generalizar que la exposición de animales a estresores agudos afecta principalmente la proliferación de las células progenitoras del GD del hipocampo, sin afectar en su mayoría la diferenciación y la supervivencia.³⁴⁻³⁹ Entre los modelos más empleados en estas investigaciones están la exposición a olores de depredadores,³⁵⁻³⁸ así como el modelo de restricción física y el choque eléctrico.³⁶⁻³⁹ En cambio, los modelos de estrés crónico han mostrado que, además de afectar la etapa de proliferación celular, también altera la supervivencia celular y la diferenciación

Proceso neurogénico en el hipocampo del cerebro adulto

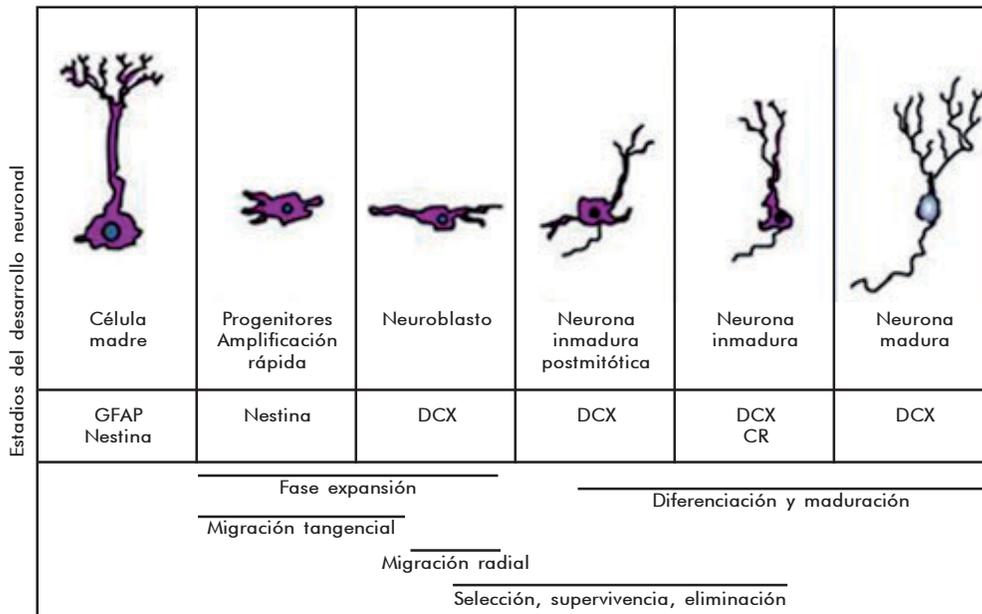
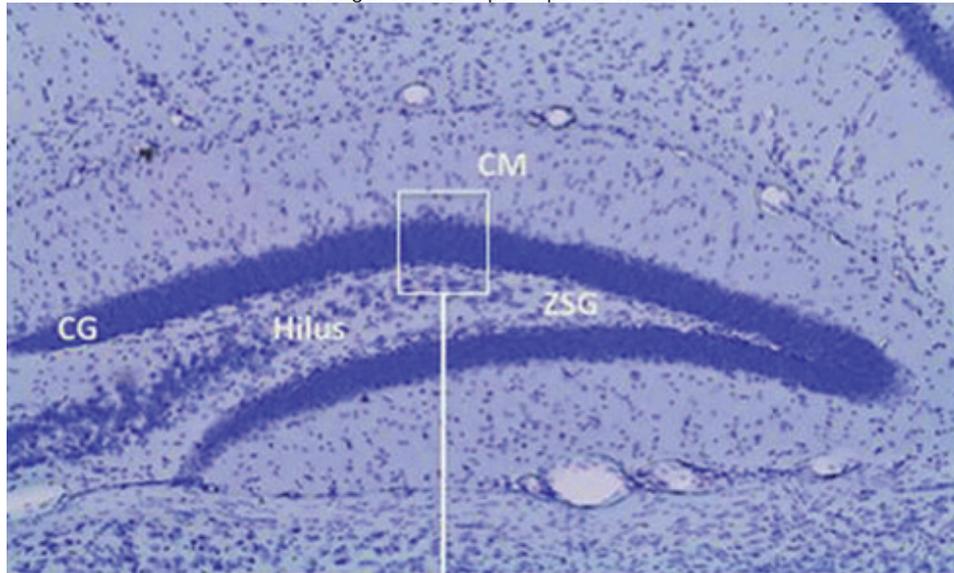


Figura 1. Formación de neuronas en el hipocampo. Imagen de una sección coronal teñida con violeta de cresilo donde se muestra la zona subgranular del giro dentado (ZSG), lugar donde se lleva a cabo el proceso neurogénico. Además se muestran la capa granular (CG), la capa molecular (CM) y el hilus. El cuadro resalta la ZSG y la CG del giro dentado. También se muestran representaciones de los diferentes estadios celulares del desarrollo neuronal basados en la expresión de marcadores específicos, dependiendo de la etapa del proceso neurogénico.

neuronal.^{34,40-45} Los modelos más utilizados son el estrés crónico social, la restricción crónica de movimiento y el estrés crónico impredecible.⁴⁰⁻⁴⁵ De manera adicional, se sabe que el uso de estresores crónicos afecta los niveles de BDNF.^{45,46} Otros estudios en los que se ha administrado corticosterona a roedores han mostrado la reducción de la proliferación y de la diferenciación celular.⁴⁷ Además, existe evidencia de que la supresión de la neurogénesis hipocámpica produce alteraciones en el eje Hipotálamo-

Pituitaria-Adrenal (HPA).⁴⁸⁻⁵² En resumen, todas las clases de estrés causan alteraciones en la plasticidad neuronal y algunos también en la formación de neuronas.

Contrariamente a lo que se ha descrito en relación con los efectos del estrés sobre la neurogénesis, diversos trabajos preclínicos han mostrado que las alteraciones provocadas por el estrés son revertidas con diferentes tratamientos, entre los que se encuentran la estimulación magnética transcraneal (TMS, por sus siglas en inglés), los tratamien-

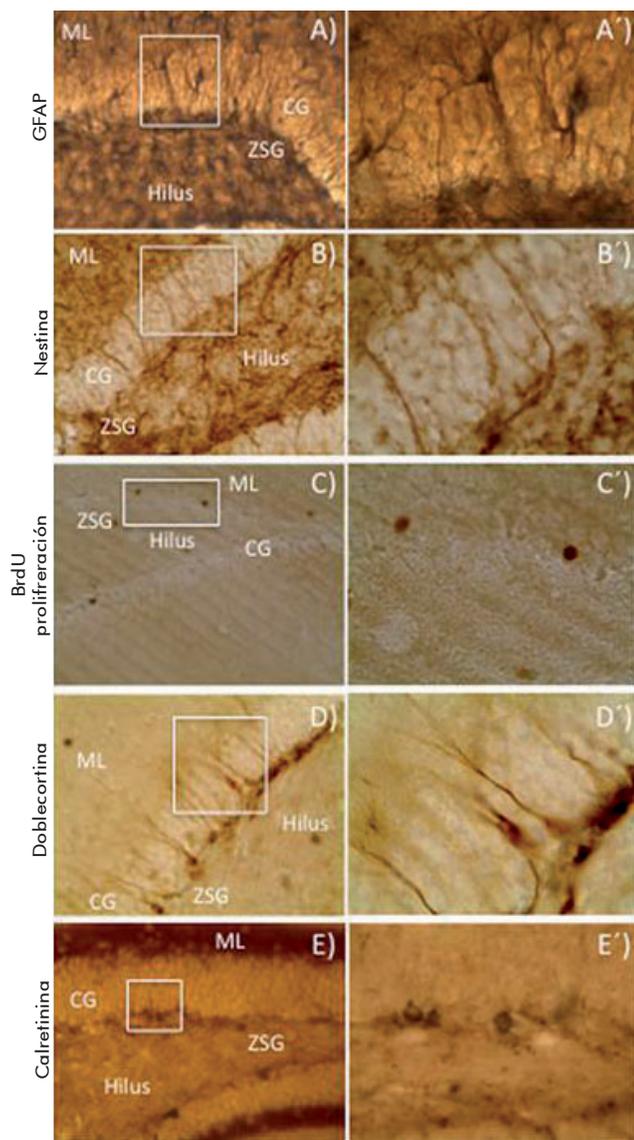


Figura 2. Imágenes representativas de algunos marcadores que se expresan durante el desarrollo neuronal en el adulto. El panel A muestra células gliales identificadas por la expresión de la proteína ácida fibrilar de la glia (GFAP). Algunas de ellas se localizan en la capa granular (CG) y muestran proyecciones radiales que se observan mejor en el panel A'. El panel B muestra células positivas a nestina, estas células se encuentran en la CG y otras células también se encuentran en los vasos sanguíneos (panel B'). Las células madre y progenitoras que incorporaron bromodesoxiuridina (BrdU), como indicativo de proliferación celular, se muestran en los paneles C y C'. Los neuroblastos y las neuronas postmitóticas se muestran en los paneles D y D', estas poblaciones celulares se identificaron por la expresión de doblecortina. Las neuronas en un estadio maduro se muestran en los paneles E y E'. En las imágenes se indican la localización de la capa molecular (CM), la zona subgranular (ZSG) y el hilus. Las imágenes de los paneles A, B, D y E se tomaron con un objetivo 40x. La imagen del panel C se capturó con un objetivo 10x. Las imágenes A'-E' se capturaron con un objetivo 100x. Todas las imágenes se obtuvieron con un microscopio de Leica.

tos farmacológicos y también el ejercicio y un ambiente tipo enriquecido. De los tratamientos utilizados, la TMS ha de-

mostrado tener resultados positivos en la clínica, sobre todo en pacientes que sufren de depresión mayor. Lo anterior puede deberse a los efectos tipo antidepresivos de la TMS.⁵³ Dadas estas evidencias, Czéh et al. (2002) investigaron el efecto que tendría la aplicación de la TMS por 18 días en ratas adultas sobre la neurogénesis hipocámpica.⁵⁴ Éste y otros estudios han demostrado que la TMS favorece algunas etapas del proceso neurogénico en el hipocampo. De manera especial, una exposición por 14 días mostró el aumento en el número de células en fase de proliferación celular, lo que podría sugerir que el efecto antidepresivo de la TMS puede deberse al aumento en la neurogénesis.⁵⁵ Aun cuando se ha demostrado que la TMS impacta positivamente al proceso neurogénico, es necesario evaluar sus efectos a largo plazo.

Por otro lado, el efecto de los fármacos antidepresivos (ADs) requiere de tiempo prolongado, dado que los mayores efectos se han encontrado en el curso de dos a cuatro semanas.³² Este tipo de acciones se han observado tanto con los ADs tricíclicos como con los ADs que inhiben la recaptura de la serotonina.^{31,32,56}

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA INHIBICIÓN DE LA NEUROGÉNESIS HIPOCÁMPICA POR EL ESTRÉS

Aun cuando se sabe que el estrés afecta la formación de neuronas en el hipocampo y que esto se asocia con el aumento en los niveles de glucocorticoides, el mecanismo que subyace a la inhibición de la neurogénesis causada por el estrés no se conocía, hasta que en estudios recientes se demostró que la exposición al estrés incrementa significativamente los niveles de la citocina proinflamatoria interleucina-1 β (IL-1 β) en diferentes regiones cerebrales. Aunado a esto, la administración de IL-1 β produce efectos similares a los provocados por el estrés, como son la alteración en la formación de neuronas y la disminución en los niveles de BDNF.⁵⁷⁻⁵⁹ En el mismo estudio se demostró que la IL-1 β actúa a través de su receptor (IL-1RI), que es expresado por las células precursoras.⁵⁷ De tal modo que a través de la activación del IL-1RI, la IL-1 β inhibe la proliferación celular. Esta vía de señalización involucra al factor de transcripción nuclear- κ -beta (NF- κ B, por sus siglas en inglés). Asimismo, recientemente se ha demostrado que la disminución en la proliferación celular causada por el estrés también ocurre de manera paralela al aumento en la expresión de los mensajeros de la IL-6 y del TNF- α . En conjunto, estos trabajos han indicado que las citocinas proinflamatorias forman parte de los mediadores críticos de los efectos antineurogénicos causados por el estrés agudo y crónico.⁶⁰

Además del aumento en los niveles de las citocinas, se ha reportado que los glucocorticoides también regulan la expresión de factores neurotróficos importantes para la

Cuadro 1. Datos de algunos reportes en los que se evaluó el efecto de fármacos antidepresivos sobre la neurogénesis hipocámpica en modelos de estrés

Antidepresivo	Tipo	Dosis diarias	Duración	Efecto	Modelo
Fluoxetina	SSRI	5 mg/kg ³²	14/21 ³²	↑	Rata ³²
		10 mg/Kg ³⁹	2-8 ³⁹	Proliferación ^{32,39}	Estrés en rata ³⁹
Tranicilpromina	MAO-I	10 mg/kg ³²	14 ³²	↑ Proliferación ³²	Rata ³²
Reboxetina	NRI	20 mg/kg x 2 ³²	21 ³²	↑ Proliferación ³²	Rata ³²
Rolipram	PDE4-I	1.25 mg/Kg ⁷⁸	14 ⁷⁸	↑	Ratón ⁷⁸
		1.25 mg/kg ⁸⁰	16-23 ⁸⁰	Proliferación ^{78,80}	Ratón ⁸⁰
		3 mg/kg ⁸¹	7 ⁸¹	↑ Sobrevivencia ^{78,81} ↑ p-CREB ⁷⁸	Isquemia en ratón ⁸¹
Imipramina	Tricíclico	20 mg/kg	20-21 ⁸²	↑ Proliferación ^{82,83}	Ratones transgénicos ⁸²
		30 mg/kg ⁸²	14 ⁸³	↑ Sobrevivencia ⁸²	Isquemia cerebral
		20 mg/kg ⁸³			transitoria en ratón ⁸³
Escitalopram	SSRI	5 mg/kg	28 ⁴⁵	↑ Proliferación ⁴⁵	CMS ⁴⁵
		10 mg/kg ⁴⁵			
Agomelatine	Melatonérgico e inhibidor de 5HT _{2C}	40 mg/kg ^{84,85}	15/21 ⁸⁴	↑ Proliferación ^{84,85}	Rata ^{84,85}
			21 ⁸⁵	↑ Sobrevivencia ^{84,85}	
				↑ Maduración ⁸⁴	
				↑ BDNF ⁸⁴	

Abreviaturas: SSRI: inhibidor de la recaptura de serotonina; MAO-I: inhibidor de la monoamino oxidasa; NRI: inhibidor de recaptura de norepinefrina; PDE4-I: inhibidor de la fosfodiesterasa-4; CMS: estrés crónico impredecible.

neurogénesis hipocámpica, entre los que se encuentran el BDNF, la NT-3, el FGF y el VEGF. En este sentido, se ha observado que la expresión del BDNF está afectada en el GD del hipocampo en modelos animales de estrés agudo y crónico.^{43,46,61-71}

Por otro lado, también se ha observado que el estrés puede afectar la neurogénesis a través de la activación de los receptores NMDA.⁷²⁻⁷⁴ Aunque no se conoce en su totalidad el mecanismo por el cual los receptores NMDA reducen la neuroplasticidad, se cree que niveles altos de glucocorticoides pueden producir niveles altos de glutamato, lo que estaría provocando excitotoxicidad por la entrada excesiva de calcio (Ca⁺⁺), con lo que se compromete la viabilidad de la célula.⁷⁵

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS Y NEUROGÉNESIS (ESTUDIOS PRECLÍNICOS)

Los hallazgos derivados de los estudios preclínicos han sugerido que la afectación de la neurogénesis hipocámpica no es la única causa para producir depresión, o bien el único mecanismo para lograr un tratamiento eficaz para esta enfermedad. Sin embargo, las alteraciones del proceso neurogénico pueden ser un factor importante en la etiología de este padecimiento neuropsiquiátrico.⁷⁶ Para revertir los efectos del estrés sobre la organización estructural y funcional del hipocampo se han utilizado algunos ADs (cuadro 1).

Los ADs son el tratamiento de primera elección para la depresión mayor y sus efectos terapéuticos se llegan a observar después de un tratamiento de dos a cuatro sema-

nas, lo cual puede estar asociado a cambios en los niveles estructural y funcional de las diversas áreas del sistema límbico. De tal modo que los cambios en la estructura hipocámpica coinciden con el tiempo en el que se forman neuronas maduras y funcionales.^{32,72-91}

Estudios previos reportaron el efecto de los ADs sobre la neurogénesis hipocámpica.⁷⁷⁻⁸⁵ Sin embargo, se desconocía el mecanismo por el cual los ADs modulan el desarrollo neuronal en el cerebro adulto hasta que, en 2006, Encinas et al. identificaron el blanco inicial de la fluoxetina (FLX), un inhibidor de la recaptura de la serotonina.⁸⁶ Este blanco es una población correspondiente a los progenitores neuronales mejor conocidos como la población de amplificación rápida (figura 1). Esta población aumenta después de un tratamiento crónico con FLX, lo cual sugiere que el aumento en la neurogénesis causado por la FLX obedece al incremento en la población de expansión rápida.⁸⁶ Aunado a esto, Wang et al. encontraron que la FLX también favorece la maduración dendrítica y la integración funcional de las nuevas neuronas.⁸⁷ Lo anterior es interesante ya que también se ha demostrado que la maduración de las dendritas de las neuronas inmaduras es controlada de forma independiente a la regulación de la proliferación celular y que procesos microrregulatorios influyen en el curso de la formación de neuronas.⁸⁸ Por lo tanto, el tratamiento crónico con FLX modificó la morfología de las dendritas de las neuronas nuevas al incrementar la complejidad del árbol dendrítico y favorecer la plasticidad sináptica, así como los efectos positivos sobre la conducta (figuras 1 y 2). Los efectos a nivel conductual fueron bloqueados por irradiaciones, lo cual apoyó fuertemente la importancia de la neurogénesis hipocámpica en los efectos de los fármacos ADs.⁸⁷

También existen trabajos donde se han utilizado otros tipos de ADs y en los que se ha encontrado que, independientemente del tipo de ADs utilizado, estos fármacos modulan el proceso neurogénico (cuadro 1).⁷⁷⁻⁸⁵ De tal modo que los resultados derivados de todos estos trabajos apoyan que los ADs modulan diferentes eventos del proceso neurogénico.

Otro factor importante para observar los efectos de los ADs sobre la neurogénesis y la conducta es la herencia genética.⁸⁴ Estudios en los que se utilizó radiación para abatir la proliferación celular, aunado a la evaluación de conductas específicas relacionadas a la depresión, no revelaron correlaciones entre la disminución de la proliferación celular y los efectos a nivel conductual causados por los ADs.^{79,89,91} Lo anterior ha indicado que las acciones de los ADs ocurren a través de diferentes mecanismos, mismos que pueden involucrar o no alteraciones a nivel de la neurogénesis. No obstante, es importante mencionar que los efectos de los ADs van a depender de la herencia genética y de la cepa de roedores utilizada.⁹⁰

LAS NEUROTROFINAS Y LOS FACTORES DE CRECIMIENTO COMO MODULADORES DEL EFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Los fármacos ADs modulan diferentes etapas del proceso neurogénico aumentando los niveles de expresión de neurotrofinas y de factores de crecimiento.^{31,86,87,92} Un ejemplo de lo anterior es el aumento en la expresión de los mensajeros del BDNF y de su receptor, el trkB (receptor tirosina cinasa B) en el hipocampo.^{93,94} Aunado a lo anterior, también se ha demostrado que los ADs aumentaron los niveles de BDNF a nivel proteico en cerebros *postmortem* de pacientes diagnosticados con depresión.⁹⁵ Asimismo, los ADs aumentan la activación de trkB, lo cual está relacionado con el incremento en la liberación del BDNF en la corteza prefrontal y en el hipocampo.⁹⁶ Además, se ha observado que la infusión de BDNF en el hipocampo produce efectos tipo antidepresivos en roedores.^{97,98} Finalmente, un estudio reciente confirmó que los ADs requieren de la vía del BDNF para ejercer sus efectos positivos sobre la neurogénesis. Esta observación se basó en la utilización de ratones transgénicos que presentan reducciones en la vía de señalización de BDNF. En este caso, los ADs no fueron capaces de inducir una respuesta antidepresiva, ni un efecto positivo sobre la neurogénesis.⁹⁶ Estos datos han indicado que el BDNF es importante para que los ADs favorezcan la neurogénesis en el hipocampo del cerebro adulto.

Así como el BDNF, el VEGF también actúa como modulador del efecto de los ADs sobre la neurogénesis. Recientemente, se demostró que los ADs aumentan los niveles de VEGF, favorecen la proliferación celular y el desa-

rollo de conductas tipo antidepresivas.^{99,100} Asimismo, en este trabajo se demostró que los efectos del VEGF ocurren a través de la activación de su receptor, el Flk-1.^{99,100}

En conjunto, los trabajos mencionados indican que los ADs requieren de algunas neurotrofinas y factores de crecimiento para modular sus efectos sobre el desarrollo neuronal en el cerebro adulto.

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS Y NEUROGÉNESIS HIPOCÁMPICA EN EL HUMANO

El proceso neurogénico en el hipocampo durante la etapa adulta también ocurre en el cerebro humano. En 1998, Eriksson et al. encontraron neuronas nuevas en el hipocampo humano. Aunado a esto, se ha descrito que el proceso neurogénico en el humano sigue etapas similares a las observadas en el cerebro de roedores.^{2,20}

En relación con la participación de los ADs sobre el proceso neurogénico en el humano, recientemente se publicaron dos trabajos en los que se reveló que tanto los ADs tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina afectan la neurogénesis hipocámpica en el humano.^{101,102} En el trabajo de Boldrini et al. se encontró que los ADs aumentaron el número de células precursoras neuronales y el volumen del GD en sujetos diagnosticados con depresión mayor y que tenían menos de 38 años.¹⁰³ En cambio, el estudio de Lucassen et al. reveló la presencia de células positivas a histona-3 y a la proteína MCM2 (proteína de mantenimiento minicromosomal-2); ambos son marcadores de células en división celular. Sin embargo, los ADs no favorecieron la proliferación celular en el GD del hipocampo de pacientes geriátricos.¹⁰² Además, se encontró una disminución en el número de células en proliferación celular en relación con la edad de los sujetos estudiados.¹⁰² Aunque ambos estudios son interesantes, no son comparables ya que existen variaciones importantes en los pacientes y en los sujetos de los grupos control. Entre estas variaciones se encuentran el número reducido de muestras y tal vez el impacto de las patologías de base que presentaron algunos sujetos del grupo control. Además, ambos estudios difieren en el grupo etario, ya que por un lado Lucassen et al. manejan una media de 68 años, y Boldrini, un rango de edad que oscila entre 17 a 67 años, factor ciertamente significativo en la neurogénesis del humano.¹⁰¹⁻¹⁰⁵ De algún modo, ambos estudios confirman que los ADs afectan diversos procesos del cerebro adulto, entre los que se incluye la neurogénesis. Además, estos trabajos confirman que los efectos de los ADs son dependientes de la edad.⁹⁶⁻⁹⁸ Finalmente, los reportes mencionados aportan evidencia sobre la regulación de la primera etapa del proceso neurogénico. No obstante, aún falta saber si los ADs afectan también otras etapas de la neurogénesis. Es por ello que el

uso de tecnologías podría ayudar a realizar una mejor evaluación del proceso neurogénico en el humano.¹⁰⁶ En este sentido, la espectroscopía con resonancia magnética puede ser una herramienta importante para detectar biomarcadores de proliferación celular en el hipocampo. Además, la inclusión de sujetos de estudio como controles sanos y la aplicación de criterios de inclusión estrictos permitirán estudiar el papel de la neurogénesis en las enfermedades neuropsiquiátricas.¹⁰⁷ Finalmente, también sería interesante determinar si el incremento en la neurogénesis hipocámpica en el humano se encuentra asociada con una disminución de los síntomas en el trastorno depresivo mayor.¹⁰³

CONCLUSIONES

La formación de neuronas es un ejemplo de plasticidad del cerebro adulto. Este proceso es regulado por diversos factores, incluido el estrés, que es un elemento clave en algunos trastornos afectivos. Los reportes citados en esta revisión han dado evidencias del papel de la neurogénesis hipocámpica en la depresión. Asimismo, estos trabajos demuestran que los efectos del estrés son revertidos por los ADs. También, se revela que los efectos de los ADs ocurren a través de mecanismos dependientes o independientes de la neurogénesis hipocámpica. En este sentido, la herencia genética cumple un papel importante dada la complejidad en el control genético de la neurogénesis hipocámpica.⁹⁰

A pesar del avance que se ha logrado en el campo de la neurogénesis hipocámpica, aún se requiere trabajo adicional para aplicar los hallazgos de los estudios preclínicos a los estudios clínicos. Estos últimos pueden apoyar las teorías propuestas acerca del papel de la neurogénesis en el hipocampo adulto y su relación con las enfermedades neuropsiquiátricas. Por ello, es necesaria una colaboración más estrecha entre los investigadores básicos y clínicos para probar las hipótesis propuestas, dado que se requieren de estudios clínicos mejor controlados para realizar una mejor evaluación de la posible participación de la alteración del proceso neurogénico en la depresión y en otros padecimientos neuropsiquiátricos.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) proyecto 101316.

REFERENCIAS

- Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J Comp Neurol* 1966;126:337-389.

- Kempermann G, Jessberger S, Steiner B et al. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci* 2004;27:447-452.
- Lledo PM, Alonso M, Grubb MS. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:179-193.
- Alvarez-Buylla A, Lim DA. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron* 2004;41:683-686.
- Lim DA, Tramontin AD, Trevejo JM et al. Noggin antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis. *Neuron* 2000;28:713-726.
- Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 2000;425:479-494.
- Bolteus AJ, Bordey A. GABA release and uptake regulate neuronal precursor migration in the postnatal subventricular zone. *J Neurosci* 2004;24:7623-7631.
- Bordey A. Adult neurogenesis: basic concepts of signaling. *Cell Cycle* 2006;5:722-728.
- Borta A, Hoglinger GU. Dopamine and adult neurogenesis. *J Neurochem* 2007;100:587-595.
- Lichtenwalner RJ, Forbes ME, Sonntag WE et al. Adult-onset deficiency in growth hormone and insulin-like growth factor-I decreases survival of dentate granule neurons: insights into the regulation of adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci Res* 2006;83:199-210.
- Shingo T, Gregg C, Enwere E et al. Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science* 2003;299:117-120.
- Ramírez-Rodríguez G, Klempin F, Babu H et al. Melatonin Modulates Cell Survival of New Neurons in the Hippocampus of Adult Mice. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2180-2190.
- Abrous DN, Koehl M, Le Moal M. Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. *Physiol Rev* 2005;85:523-569.
- van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13427-13431.
- Guzman-Marin R, Suntsova N, Methippara M et al. Sleep deprivation suppresses neurogenesis in the adult hippocampus of rats. *Eur J Neurosci* 2005;22:2111-2116.
- Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry* 2004;56:140-145.
- Eisch AJ. Adult neurogenesis: implications for psychiatry. *Prog Brain Res* 2002;138:315-342.
- Revest JM, Dupret D, Koehl M et al. Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. *Mol Psychiatry* 2009;14:959-967.
- Toro CT, Deakin JF. Adult neurogenesis and schizophrenia: a window on abnormal early brain development? *Schizophr Res* 2007;90:1-14.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-1317.
- García-Verdugo JM, Doetsch F, Wichterle H et al. Architecture and cell types of the adult subventricular zone: in search of the stem cells. *J Neurobiol* 1998;36:234-248.
- Sanai N, Tramontin AD, Quinones-Hinojosa A et al. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature* 2004;427:740-744.
- Palmer TD, Takahashi J, Gage FH. The adult rat hippocampus contains primordial neural stem cells. *Mol Cell Neurosci* 1997;8:389-404.
- Landgren H, Curtis MA. Locating and labeling neuronal stem cells in the brain. *J Cell Physiol* 2011;226:1-7.
- Taupin P. BrdU immunohistochemistry for studying adult neurogenesis: Paradigms, pitfalls, limitations, and validation. *Brain Res Rev* 2007;53:198-214.
- Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* 2004;429:184-187.
- van Praag H, Schinder AF, Christie BR et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002;415:1030-1034.
- Wang S, Scott BW, Wojtowicz JM. Heterogenous properties of dentate granule neurons in the adult rat. *J Neurobiol* 2000;42:248-257.

29. Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2005;10:160-184.
30. Lucassen PJ, Heine VM, Muller MB et al. Stress, depression and hippocampal apoptosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006;5:531-546.
31. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:88-109.
32. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:9104-9110.
33. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-389.
34. Schoenfeld TJ, Gould E. Stress, hormones stress and adult neurogenesis. *Exp Neurol* 2011. doi:10.1016/j.jepneurol.2011.01.008.
35. Hill MN, Kambo JS, Sun JC et al. Endocannabinoids modulated stress-induced suppression of hippocampal cells proliferation and activation of defensive behaviours. *Eur J Neurosci* 2006;24:1845-1849.
36. Bain MJ, Dwyer SM, Rusak B. Restrain effect hippocampal cells proliferation differently in rats and mice. *Neurosci Lett* 2004;368:7-10.
37. Kambo JS, Galea LA. Activation levels of androgens influence risk assessment behaviour but do not influence stress-induced suppression in hippocampal cell proliferation in adult male rats. *Behav Brain Res* 2006;175:263-270.
38. Mirescu C, Peters JD, Gould E. Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nat Neurosci* 2004;7:841-846.
39. Malberg JE, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1562-1571.
40. Dągtyć G, Crescente I, Postema F et al. Agomelatine reverses the decrease in hippocampal cell survival induced by chronic mild stress. *Behav Brain Res* 2011;218:121-128.
41. Snyder JS, Glover LR, Sanzone KM, et al. The effects of exercise and stress on the survival and maturation of adult-generated granule cells. *Hippocampus* 2009;19:898-906.
42. Lagace DC, Donovan MH, DeCarolis NA et al. Adult hippocampal neurogenesis is functional important for stress-induced social avoidance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:4436-4441.
43. Toth E, Gersner R, Wilf-Yarkoni A et al. Age-dependent effect of chronic stress on brain plasticity and depressive behavior. *J Neurochem* 2008;107:522-532.
44. Czéh B, Müller-Keuker JI, Rygula R et al. Chronic social stress inhibits cell proliferation in the adult medial prefrontal cortex: hemispheric asymmetry and reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1490-1503.
45. Jayatissa MN, Bisgaard C, Tingström A et al. Hippocampal cytogenesis correlates to escitalopram-mediated recovery in a chronic mild stress rat model of depression. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2395-2404.
46. Li S, Wang C, Wang W, et al. Chronic mild stress impairs cognition in mice: From brain homeostasis to behavior. *Life Sci* 2008;82:934-942.
47. Brummelte S, Galea LA. Chronic high corticosterone reduces neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rats. *Neuroscience* 2010;168:680-690.
48. Schloesser RJ, Manji HK, Martinowich K. Suppression of adult neurogenesis leads to an increased hypothalamo-pituitary-adrenal axis response. *Neuroreport* 2009;20:553-557.
49. Alonso R, Griebel G, Pavone G et al. Blockade of CRF(1) or V(1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression. *Mol Psychiatry* 2004;9:278-286.
50. Banasr M, Duman RS. Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6:311-320.
51. Vollmayr B, Simonis C, Weber S et al. Reduced cell proliferation in the dentate gyrus is not correlated with the development of learned helplessness. *Biol Psychiatry* 2003;54:1035-1040.
52. Surget A, Saxe M, Leman S et al. Drug-dependent requirement of hippocampal neurogenesis in a model of depression and of antidepressant reversal. *Biol Psychiatry* 2008;64:293-301.
53. Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A et al. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:165-173.
54. Czéh B, Welt T, Fischer AK et al. Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 2002;52:1057-1065.
55. Ueyama E, Ukai S, Ogawa A et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65:77-81.
56. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S. Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:401-407.
57. Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S et al. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. *Neuroscience* 2003;121:847-853.
58. Deak T, Bordner KA, McElderry NK et al. Stress-induced increases in hypothalamic IL-1: a systematic analysis of multiple stressor paradigms. *Brain Res Bull* 2005;64:541-556.
59. Nguyen KT, Deak T, Owens SM et al. Exposure to acute stress induces brain interleukin-1beta protein in the rat. *J Neurosci* 1998;18:2239-2246.
60. Koo JW, Duman RS. IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:751-756.
61. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116-1127.
62. Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, et al. Chronic stress, as well as acute stress, reduced BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neurosci Res* 2005;53:129-139.
63. Rasmusson AM, Shi L, Duman R. Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampus dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:133-142.
64. Roceri M, Hendriks W, Racagni G et al. Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. *Mol Psychiatry* 2002;7:609-616.
65. Tsankova NM, Berton O, Renthal W et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 2006;9:519-525.
66. Dwivedi Y, Rizavi HS, Pandey GN. Antidepressants reverse corticosterone-mediated decrease in brain-derived neurotrophic factor expression: differential regulation of specific exons by antidepressants and corticosterone. *Neuroscience* 2006;139:1017-1029.
67. Laifenfeld D, Karry R, Grauer E et al. Antidepressants and prolonged stress in rats modulate CAM-L1, laminin, and pCREB, implicated in neuronal plasticity. *Neurobiol Dis* 2005;2:432-441.
68. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R et al. Stress and glucocorticoid affect the expression of brain derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995;3:1768-1777.
69. Smith MA, Makino S, Altemus M et al. Stress and antidepressants differentially regulated neurotrophin 3 mRNA expression in the locus coeruleus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8788-8792.
70. Bland ST, Tamlyn JP, Barrientos RM et al. Expression of fibroblast growth factor-2 and brain derived neurotrophic factor mRNA in the medial prefrontal cortex and hippocampus after uncontrollable or controllable stress. *Neuroscience* 2007;144:1219-1228.
71. Molteni R, Fumagalli F, Magnaghi V et al. Modulation of fibroblast growth factor-2 by stress and corticosteroids: from developmental events to adult brain plasticity. *Brain Res Rev* 2001;37:249-258.
72. Datson NA, Morsink MC, Meijer OC et al. Central corticosteroids action: Search for gene targets. *Eur J Pharmacol* 2008;583:272-289.
73. Cameron HA, Tanapat P, Gould E. Adrenal steroids and N-methyl-D-aspartate receptor activation regulate neurogenesis in the dentate gyrus

- of adult rats through a common pathway. *Neuroscience* 1998;82:349-354.
74. Gould E, McEwen BS, Tanapat P et al. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997;17:2492-2498.
 75. Cameron HA, McEwen BS, Gould E. Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus. *J Neurosci* 1995;15:4687-4692.
 76. Eisch AJ, Cameron HA, Encinas JM et al. Adult neurogenesis, mental health, and mental illness: hope or hype? *J Neurosci* 2008;28:11785-11791.
 77. Nakagawa S, Kim JE, Lee R et al. Localization of phosphorylated cAMP response element-binding protein in immature neurons of adult hippocampus. *J Neurosci* 2002;22:9868-9876.
 78. Nakagawa S, Kim JE, Lee R et al. Regulation of neurogenesis in adult mouse hippocampus by cAMP and the cAMP response element-binding protein. *J Neurosci* 2002;22:3673-3682.
 79. Santarelli L, Saxe M, Gross C et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301:805-809.
 80. Li YF, Huang Y, Amsdell SL et al. Antidepressant and anxiolytic-like effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram on behavior depend on cyclic AMP response element binding protein-mediated neurogenesis in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2404-2419.
 81. Sasaki T, Kitagawa K, Omura-Matsuoka E et al. Survival of newborn hippocampal neurons after ischemia. *Stroke* 2007;38: 1597-1605.
 82. Sarainen M, Lucas G, Ernfors P et al. Brain derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinate effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2002;25:1089-1094.
 83. Schiavon AP, Milani H, Romanini C et al. Imipramine enhances cell proliferation and decreases neurodegeneration in the hippocampus after transient global cerebral ischemia in rats. *Neurosci Lett* 2010;470:43-48.
 84. Soumier A, Banasr M, Lortet S et al. Mechanisms contributing to the phase-dependent regulation of neurogenesis by the novel antidepressant, agomelatine, in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2390-2403.
 85. Banasr M, Soumier A, Hery M et al. Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 2006;59:1087-1096.
 86. Encinas JM, Vaahtokari A, Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:8233-8238.
 87. Wang JW, David DJ, Monckton JE et al. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J Neurosci* 2008;28:1374-1384.
 88. Plumpe T, Ehninger D, Steiner B et al. Variability of doublecortin-associated dendrite maturation in adult hippocampal neurogenesis is independent of the regulation of precursor cell proliferation. *BMC Neurosci* 2006;7:77.
 89. Bessa JM, Ferreira D, Melo I et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry* 2009;14:764-773. 39.
 90. Kempermann G, Chesler EJ, Lu L et al. Natural variation and genetic covariance in adult hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:780-785.
 91. Meshi D, Drew MR, Saxe M et al. Hippocampal neurogenesis is not required for behavioral effects of environmental enrichment. *Nat Neurosci* 2006;9:729-731.
 92. Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus* 2006;16: 239-249.
 93. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995;15:7539-7547.
 94. Russo-Neustadt AA, Beard RC, Huang YM, Cotman CW. Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2000;101:305-312.
 95. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001;50:260-265.
 96. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci* 2003;23:349-357.
 97. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002;22:3251-3261.
 98. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ et al. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56:131-137.
 99. Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF as a potential target for therapeutic intervention in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:14-819.
 100. Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:4647-4652.
 101. Boldrini M, Arango V. Antidepressants, age, and neuroprogenitors. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:351-352.
 102. Lucassen PJ, Stumpel MW, Wang Q, Aronica E. Decreased numbers of progenitor cells but no response to antidepressant drugs in the hippocampus of elderly depressed patients. *Neuropharmacology* 2010;58:940-949.
 103. Boldrini M, Underwood MD, Hen R et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2376-2389.
 104. Couillard-Despres S, Wuertinger C, Kandasamy M et al. Ageing abolishes the effects of fluoxetine on neurogenesis. *Mol Psychiatry* 2009;14:856-864.
 105. Knoth R, Singec I, Ditter M et al. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. *PLoS One* 2010;5:e8809.
 106. Manganas LN, Zhang X, Li Y et al. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science* 2007;318:980-985.
 107. Romer B, Sartorius A, Inta D et al. Imaging new neurons in vivo: a pioneering tool to study the cellular biology of depression? *Bioessays* 2008;30:806-810.
 108. Kempermann G, Krebs J, Fabel K. The contribution of failing adult hippocampal neurogenesis to psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:290-295.
 109. Aimone JB, Wiles J, Gage FH. Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci* 2006;9:723-727.
 110. Becker S, Wojtowicz JM. A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders. *Trends Cogn Sci* 2007;11:70-76.

Artículo sin conflicto de intereses